



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 34 058.7

Anmeldetag: 26. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Neue substituierte Benzoessäureamide, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, C 07 C, A 61 K

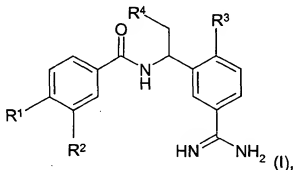
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Boehringer

**Neue substituierte Benzoesäureamide, deren Herstellung und deren
Verwendung als Arzneimittel**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Benzoesäureamide
der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorga-
nischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften
aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Tautomere, deren
Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere
deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren
oder Basen, und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigen-
schaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-
inhibierende Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der
obigen allgemeinen Formel I, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen
Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung und Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeuten

R¹ eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder (Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-
aminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Phenylcarbonyl- oder

Phenylsulfonylgruppe oder durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann, wobei zwei Stickstoffatome
5 mindestens durch zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

10

eine Di-(C₁₋₅-alkyl)amino- oder N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminogruppe, wobei der C₁₋₅-Alkylteil mit Ausnahme der 1-Position jeweils durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

15

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe,

20

eine 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

25

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Aminosulfonylgruppe,

30

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C₅₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

35

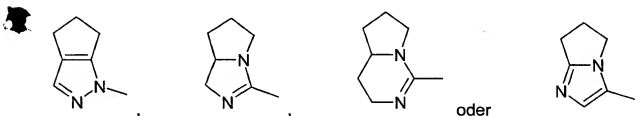
die im Phenyl- oder Heteroarylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Hydroxy-, Phenyl- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe mono-substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

5

wobei der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluor-methyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

10 oder eine Gruppe der Formel



in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine
15 Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R² ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C₂₋₃-Alkenyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe,

R³ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Aminogruppe und

R⁴ eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist,

25

eine 1-H-Pyridonyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-pyridonylgruppe,

30

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe, in der eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sind und in der eine oder zwei der -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können mit der Maßgabe, daß eine wie oben definierte Cycloalkylgruppe, in der zwei -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppen durch genau eine -CH₂- Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen sind,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

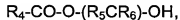
eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzylloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, Benzylloxy- oder Phenylloxygruppe substituiert sein kann,

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₈-Cycloalkanol, ein C₅₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R₄ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₅ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

zu verstehen.

Als bevorzugte von einer Carboxygruppe in vivo abspaltbare Reste kommen eine C₁₋₆-Alkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propyloxy-, Isopropyloxy-, n-Butyloxy-, n-Pentyloxy-, n-Hexyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxygruppe wie die Benzylloxygruppe in Betracht.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 bis R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind und in denen die Amidinogruppe durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl- oder Benzyloxy-carbonylgruppe substituierte Aminomethylgruppe oder eine durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy, C_{1-5} -Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenylloxygruppe substituiert ist, stellen Prodrugs für diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, die eine unsubstituierte Amidinogruppe enthalten.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält, stellen Prodrugs für diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen R^1 eine Carboxygruppe enthält.

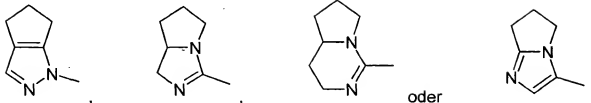
Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R^2 , R^3 und R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind und

R^1 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe,

eine 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-ylcarbonylgruppe oder

eine Gruppe der Formel



in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann, bedeutet,

5

wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenylxygruppe substituiert sein kann,

10

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

15

deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

20

R¹, R² und R³ wie oben erwähnt definiert sind und

25

R⁴ eine Phenyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl- oder Isoxazolylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist, bedeutet,

30

wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-

, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenyl-oxygruppe substituiert sein kann,

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 10 Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

(1) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid,

15

(2) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

20

(3) N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid und

(4) N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-(pyridin-3-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

25

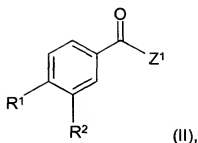
in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyoxy-, C₁₋₈-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

30

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

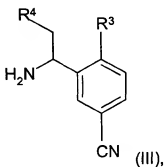
a) Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:

Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind und

- 5 Z^1 eine Hydroxygruppe oder eine nukleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonyloxy-, C_{1-6} -Alkyl-carbonyloxy- oder 2,6-Dichlorphenyl-carbonyloxygruppe oder ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, oder mit einem Amin der allgemeinen Formel



10

in der R^3 und R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind, wobei R^3 während der Umsetzung gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützt sein kann, und anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine

15 Amidinoverbindung.

20

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril, Dimethylformamid oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt. Als Carbonsäurederivat kommt beispielsweise ein entsprechendes Halogenid oder Anhydrid in Frage.

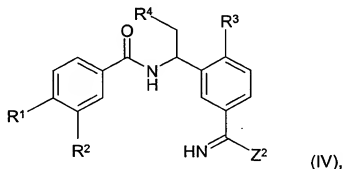
Die Umsetzung kann mit der freien Säure oder einem Ester gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Triethylamin, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat/ N-Methylmorpholin, Propanphosphonsäure-cyclo-anhydrid/N-Methylmorpholin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Weitere Verfahren zur Amidkupplung sind beispielsweise in P.D.Bailey, I.D.Collier, K.M. Morgan in comprehensive Functional Group Interventions Vol.5, 257ff. Pergamon, 1995 beschrieben.

Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt wie im Verfahren b) beschrieben.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Amidinogruppe gegebenenfalls durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzylloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, Benzylloxy- oder Phenylloxygruppe substituiert ist:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 bis R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z^2 eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

5



in der

R^5 ein Wasserstoffatom und

10 R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyl-, Benzyl- oder Phenyl-
oxygruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen.

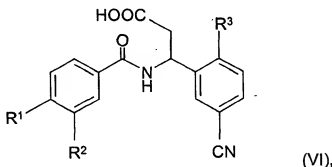
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol,
Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und
15 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit einem Amin der
allgemeinen Formel V oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie bei-
spielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält man beispielsweise durch Um-
20 setzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol
wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart
einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit
einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungs-
mittel wie Methylchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen
25 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit
Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder
Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließen-
der Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder
Aralkylhalogenid.

30

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^4 eine
Tetrazoylgruppe darstellt:

Umsetzung einer aus einer Carbonsäure und einem Amin gemäß Verfahren a) hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind,
zunächst mit einem gegebenenfalls substituierten Alkylcarbonsäurenitril wie beispielsweise 3-Amino-propionsäurenitril und dann mit Natriumazid oder Trialkylzinnazid, anschließende Abspaltung der Schutzgruppe mit einer geeigneten Base und
10 daran anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine Amidinoverbindung.

15

Die Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Alkylcarbonsäurenitril oder mit einem Salz davon erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart von Kupplungsreagenzien wie O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat oder Basen wie N-Methylmorpholin oder Gemischen davon in Lösungsmitteln wie beispielsweise Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 10 und 30 °C,
vorzugsweise bei Raumtemperatur. Weitere Möglichkeiten zur Amidkupplung sind außerdem unter Verfahren a) beschrieben.

20

Die Umsetzung mit Natriumazid zum geschützten Tetrazol wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril bei Temperaturen zwischen 15 und 50 °C, vorzugsweise bei 40°C durchgeführt. Anschließend wird bei 0°C Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugesetzt.

25

Die Abspaltung der Schutzgruppe des Tetrazols mit einer geeigneten Base erfolgt zweckmäßigerweise in Lösungsmitteln wie beispielsweise Dichlormethan bei Temperaturen zwischen 10 und 30 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Als geeignete Base kommt beispielsweise Kalium-tert.butylat in Betracht.

Weitere Verfahren zur Herstellung von Tetrazolen sind beispielsweise in H.R.Meier, H. Heimgartner in Houben-Weyl, Bd. E8d Tl. 4, S. 664 ff. beschrieben.

- 5 Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt wie im Verfahren b) beschrieben.

- 10 Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese anschließend mittels einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I überführt werden und/oder

- (eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I überführt werden und/oder

- 15 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester überführt werden.

- 20 Die anschließende Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure
- 25 gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder
- 30 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionylidiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden. Durch die Acylierung können beispielsweise die C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-,

2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Phenyl-carbonylgruppe eingeführt werden.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer
5 Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressig-
säure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie
Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lö-
sungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol,
Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan und die an-
10 schließende Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrie-
ben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen
Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird mit einem entsprechenden Alkohol zweck-
15 mäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylen-
chlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder
Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuss des eingesetzten Alkohols, gege-
benenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines
wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester,
20 Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure,
p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexyl-
carbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyl-
diimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff
oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart
25 einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-
pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise
bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, oder mit einem entsprechenden Halogenid in
einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid,
Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbe-
30 schleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer
Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären
organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche
gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegen-

wart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Methoxy-, Benzyloxy-, Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Weitere Schutzgruppen und deren Abspaltung sind in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Synthesis, Wiley, 1991 beschrieben.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/ Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines

- Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

- Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

- Die Abspaltung einer Methoxygruppe erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart Bortribromid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -35 und -25°C.

- Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

- Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

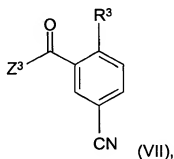
- Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

- Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimeton bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rho-

dium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

- 5 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VI, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, desweiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

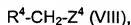
Beispielsweise läßt sich eine Verbindung der allgemeinen Formel III herstellen,
10 indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 15 R^3 wie eingangs erwähnt definiert ist, wobei R^3 gegebenenfalls vor der Umsetzung durch geeignete Schutzgruppe geschützt wird, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten wird, und
 Z^3 eine Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chloratom darstellt,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

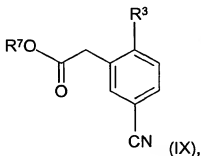


in der R^4 wie eingangs erwähnt definiert ist und Z^4 eine nucleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine p-Tolylsulfonyl-,

- 25 Methylsulfonyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe bedeutet,
in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) und Zink umgesetzt und das so erhaltene Keton anschließend mit Ammoniumacetat in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid und Molsieb in das entsprechende Amin der allgemeinen Formel III überführt. Die Alkylierung erfolgt

beispielsweise in Lösungsmitteln wie etwa Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 10 und 30 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Die anschließende Überführung in das Amin erfolgt zweckmäßigerweise in Lösungsmitteln wie beispielsweise Methanol bei Temperaturen zwischen 10 und 30 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Alternativ läßt sich die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel III, in der R³ eine Hydroxy- oder Aminogruppe darstellt, herstellen, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel

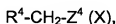


in der

R³ eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe und

R⁷OCO eine gegebenenfalls geschützte Carboxygruppe darstellt, wobei R⁷ Wasserstoff oder einen geeigneten Schutzrest bedeutet wie beispielsweise eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

in Benzylstellung deprotoniert und anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R⁴ wie eingangs erwähnt definiert ist und Z⁴ eine nucleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine p-Tolylsulfonyl-,

Methylsulfonyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe bedeutet, alkyliert und anschließend das so erhaltene Carbonsäurederivat in das entsprechende Amin überführt. Die Deprotonierung erfolgt mittels geeigneter Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, Kaliumtert.butylat oder Lithiumdiisopropylamin in Lösungsmitteln wie etwa Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Ether

oder deren Gemische bei Temperaturen zwischen -10 und 20°C , bevorzugt bei 5 bis 15°C . Die Überführung in das Amin erfolgt beispielsweise durch Umsetzung mit Diphenylphosphorsäureazid in Lösungsmitteln wie tert-Butanol in Gegenwart von Basen wie Triethylamin und Kaliumtert.butylat bei Raumtemperatur und anschließenden Behandlung mit Salzsäure in einem Lösungsmittel wie Dioxan bei Raumtemperatur.

Die Herstellung von Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel II sind in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Band E5, Carbonsäuren und Carbonsäurederivate, 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1985, beschrieben.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Campher-

sulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

- 5 Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure,
- 10 Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

- Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische
- 15 Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

- Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I
- 20 sowie deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer
- Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit
- 25 verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

- 30 (1) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid-hydrochlorid und
- (2) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

auf ihre Wirkung auf die Hemmung des Faktors Xa wie folgt untersucht:

Methodik: Enzymkinetische Messung mit chromogenem Substrat. Die durch humanen Faktor Xa aus dem farblosen chromogenen Substrat freigesetzte Menge anp-Nitroanilin (pNA) wird photometrisch bei 405 nm bestimmt. Sie ist proportional der Aktivität des eingesetzten Enzyms. Die Hemmung der Enzymaktivität durch die Testsubstanz (bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle) wird bei verschiedenen Testsubstanz-Konzentrationen ermittelt und hieraus die IC_{50} berechnet als diejenige Konzentration, die den eingesetzten Faktor Xa um 50 % hemmt.

Material:

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (100 mMol) und Natriumchlorid (150 mMol), pH 8.0

Faktor Xa (Roche), Spez. Aktivität: 10 U/0.5 ml, Endkonzentration: 0.175 U/ml pro Reaktionsansatz

Substrat Chromozym X (Roche), Endkonzentration: 200 μ Mol/l pro Reaktionsansatz

Testsubstanz: Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 μ Mol/l

Durchführung: 10 μ l einer 23.5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der Testsubstanz bzw. Lösungsmittel (Kontrolle), 175 μ l Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer und 25 μ l Faktor Xa-Gebrauchslösung von 1.65 U/ml werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 25 μ l Chromozym X-Gebrauchslösung (1.88 μ Mol/l) wird die Probe im Photometer (SpectraMax 250) bei 405 nm für 150 Sekunden bei 37°C gemessen.

Auswertung:

1. Ermittlung der maximalen Zunahme ($\Delta OD/\text{Minuten}$) über 3 Messpunkte.

2. Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle.

3. Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs Substanzkonzentration).

- 5 4. Ermittlung der IC_{50} durch Interpolation des X-Wertes (Substanzkonzentration) der Dosiswirkungskurve bei $Y = 50\%$ Hemmung.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Hemmung des Faktors Xa (IC_{50} in μM)
(1)	0,008
(2)	0,026

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind im allgemeinen gut verträglich.

- 15 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Vorbeugung und Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie
- 20 (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen, sowie Vorbeugung und Behandlung von Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der

- Prophylaxe und Behandlung der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Staphylokinase oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Prophylaxe und Behandlung von ischämischen Vorfällen in Patienten mit
- 30 allen Formen der koronaren Herzerkrankung, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von Tumoren und von Entzündungsprozessen, z.B. bei der Behandlung der pulmonalen Fibrose, zur Prophylaxe und Behandlung der rheuma-

toiden Arthritis, zur Verhütung oder Verhinderung von Fibrin-abhängigen Gewebs-
adhäsionen und/oder Narbengewebebildung sowie zur Förderung von Wund-
heilungsprozessen geeignet. Die neuen Verbindungen und deren physiologisch ver-
trägliche Salze können therapeutisch in Kombination mit Acetylsalicylsäure, mit Inhi-
bitoren der Plättchen-Aggregation wie Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (z.B. Abcixi-
mab, Eptifibatide, Tirofiban, Roxifiban), mit physiologischen Aktivatoren und Inhibi-
toren des Gerinnungssystems und deren rekombinanter Analoga (z.B. Protein C,
TFPI, Antithrombin), mit Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation (z.B. Clopido-
grel, Ticlopidin), mit P₂T-Rezeptorantagonisten (z.B. Cangrelor) oder mit kombinier-
ten Thromboxan Rezeptorantagonisten/Synthetaseinhibitoren (z.B. Terbogrel) einge-
setzt werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt
zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0.01 bis 3 mg/kg, vorzugsweise 0.03 bis
1.0 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.03 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg,
jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Ver-
bindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstan-
zen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder
Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner
Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Was-
ser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol,
Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Sub-
stanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zube-
reitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen
einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne diese jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Beispiel 1

N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid-hydrochlorid

a. 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-brombenzol

25.0 g (0.12 Mol) 4-Brom-2-methylbenzoesäure werden in 250 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 41.7 g (0.13 Mol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, 14.3 ml (0.13 Mol) N-Methylmorpholin und 9.6 ml (0.12 Mol) Pyrrolidin 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 31.6 g (97 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b. 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzonitril

31.6 g (0.11 Mol) 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-brombenzol werden in 125 ml Dimethylformamid gelöst, mit 20.2 g (0.23 Mol) Kupfercyanid und 3.2 g (2.7 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) versetzt. Die Suspension wird 20 Stunden bei 140 °C gerührt. Anschließend wird auf 80°C abgekühlt, mit 150 ml Wasser, 150 ml Essigester und 25 g Celite versetzt und über Celite abfiltriert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester / Ethanol (50:1 und 19:1) eluiert wird.

Ausbeute: 11.7 g (49 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

c. 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoesäure

10.6 g (0.05 Mol) 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzonitril werden in 106 ml Ethanol und 106 ml 10 molarer Natronlauge 30 Minuten bei 80°C gerührt. Anschließend wird das Ethanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, über

Aktivkohle filtriert und mit 6 molarer Salzsäure sauer gestellt. Die ausgefallene Säure wird abgesaugt und bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 7.5 g (64 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

5

d. 3-(3-Cyanophenyl)-3-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoylamino]-propionsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methylbenzoesäure, 3-Amino-3-(3-cyanophenyl)-propionsäureethylester, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

10



Ausbeute: 70 % der Theorie

R_F-Wert: 0.39 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

15

e. 3-(3-Cyanophenyl)-3-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoylamino]-propionsäure

4.0 g (9.3 mMol) 3-(3-Cyanophenyl)-3-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoylamino]-propionsäureethylester werden in 75 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 7.5 ml 2 molarer Natronlauge 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

20

Das Ethanol wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit 1 molarer Salzsäure sauer gestellt. Die ausgefallene Säure wird abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

25



Ausbeute: 3.4 g (91 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

25

f. N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-(2-cyano-ethylcarbamoyl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 3-(3-Cyanophenyl)-3-[4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoylamino]-propionsäure, 3-Amino-propionsäurenitril-fumarat, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

30

Ausbeute: 44 % der Theorie

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

g. N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-[1-(2-cyano-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid

778 mg (1.7 mMol) N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-(2-cyano-ethylcarbonyl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid werden in 20 ml Acetonitril bei 40°C gelöst, mit 240 mg (3.7 mMol) Natriumazid versetzt und 10 Minuten gerührt.

Anschließend wird bei 0°C 0.6 ml (3.7 mMol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugesetzt, das Kühlbad entfernt und ohne Kühlung noch 20 Minuten gerührt. Danach wird mit Eiswasser und Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

10. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan / Ethanol (50:1 bis 19.1) eluiert wird.

Ausbeute: 175 mg (21 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

15. h. N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid

510 mg (1 mMol) N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-[1-(2-cyano-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid werden in 75 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 380 mg (3.4 mMol) Kalium-tert.butylat 2

20. Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand wird mit Eiswasser versetzt, mit Eisessig auf pH 4 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether / Petrolether 1:1 umkristallisiert.
Ausbeute: 420 mg (93 % der Theorie)

25. R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 4:1:0.1)

i. N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid-hydrochlorid

415 mg (0.97 mMol) N-[1-(3-Cyano-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid werden in 25 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 20 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1.0 g (10.4 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 16 Stunden wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser verrührt, nochmals abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.23 g (49 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 4:1:0.1)

$C_{23}H_{24}N_8O_2 \times HCl$ (444.49/480.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 445

5 $(M-H)^-$ = 443

Beispiel 2

10 N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

125 mg (0.26 mMol) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid-hydrochlorid werden in 25 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 50 mg Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether/Essigester/Petrolether 1:1:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 63 mg (50 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 4:1:0.1)

$C_{23}H_{26}N_8O_2 \times HCl$ (446.49/480.96)

20 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 447

$(M-H)^-$ = 445

Beispiel 3

25 N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

a. (2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-essigsäure

6.3 g (19.6 mMol) (2-Benzoyloxy-5-brom-phenyl)-essigsäure, 2.9 g (32.9 mMol)

30 Kupfer-(I)-cyanid, 0.45 g (0.39 mMol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) und 4.8 g Aluminiumoxid N werden in 30 ml Dimethylformamid 13 Stunden bei 140°C gerührt. Nach Stehen über Nacht wird vom Unlöslichen abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester / 1 molarer Salzsäure verteilt, die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Das

Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 2.6 g (49 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

5

b. (2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-essigsäuremethylester

10.0 g (0.037 Mol) (2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-essigsäure werden in 65 ml Dichlormethan, 0.1 ml Dimethylformamid und 8.1 ml (0.11 Mol) Thionylchlorid zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand mit 55 ml Methanol versetzt und eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, mit Ether/Petrolether gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 7.8 g (75 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 100°C

15

c. 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäuremethylester

4.6 g (16.3 mMol) (2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-essigsäuremethylester werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 1.9 g (17 mMol) Kalium-tert.butylat zugegeben. Anschließend werden 2 ml (16.8 mMol) Benzylbromid unter leichter Eiskühlung zugetropft und danach wird noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Eiswasser verrührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (0 – 7%) eluiert wird.

Ausbeute: 4.8 g (79 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Petrolether / Essigester = 4:1)

25

d. 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäuremethylester und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 95 % der Theorie

30

R_F-Wert: 0.3 (Reversed Phase RP 8; 5% Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

Schmelzpunkt: 169 – 171°C

e. N-[1-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-carbaminsäure-tert.butylester

Eine Suspension von 3.5 g (9,7 mMol) 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäure in 35 ml tert.Butanol wird mit 1.4 ml (9.8 mMol) Triethylamin und 2.2 ml (9.8 mMol) Phosphorsäurediethylesterazid versetzt und 2.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 0.87 g (7.8 mMol) Kalium-
5 tert.butylat versetzt und eine Stunde gerührt. Anschließend wird mit Eiswasser versetzt, abgesaugt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan / Methanol / 1 % Ammoniak 0 – 5 % eluiert wird.

Ausbeute: 2.2 g (52% der Theorie)

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Ammoniak = 4:1:0.1)

10

f. 3-(1-Amino-2-phenyl-ethyl)-4-benzyloxy-benzonitril

1.5 g (3.5 mMol) N-[1-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-carbaminsäure-tert.butylester werden in 30 ml Dioxan und 25 ml Tetrahydrofuran suspendiert und nach Zugabe von 45 ml 6 molarer Salzsäure übers Wochenende bei

15

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Eiswasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.88 g (77 % der Theorie)

20

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Ammoniak = 1:1:0.1)

g. N-[1-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzoesäure,
25 3-(1-Amino-2-phenyl-ethyl)-4-benzyloxy-benzonitril, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 67 % der Theorie

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Essigester plus 1 % Ammoniak)

30

h. N-[1-(5-Amidino-2-benzyloxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1i aus N-[1-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 99 % der Theorie

- 5 R_f-Wert: 0.35 (Reversed Phase RP 8; 5% Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

i. N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-[1-(5-Amidino-2-benzoyloxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-dihydrochlorid und Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R_f-Wert: 0.70 (Reversed Phase RP 8; 5% Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

C₂₈H₃₀N₄O₃ x HCl (470.57/507.03)

- 15 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 471

Beispiel 4

N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-(pyridin-3-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-[1-(5-Amidino-2-benzoyloxy-phenyl)-2-(pyridin-3-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid und Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 47 % der Theorie

- 25 R_f-Wert: 0.5 (Reversed Phase RP 8; 5% Natriumchloridlösung/Methanol = 2:3)

C₂₇H₂₉N₅O₃ (471.56)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 472

Beispiel 5

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

5 Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

10

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

15

Beispiel 6

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

20

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

25

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

30 Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 7

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
	(2) Milchzucker	98,0 mg
	(3) Maisstärke	50,0 mg
10	(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		215,0 mg

Herstellung:

- 15 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert.
Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden
Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

20

Beispiel 8

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Milchzucker	136,0 mg
	(3) Maisstärke	80,0 mg
30	(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
		600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

- 5 Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 9

10 Kapseln mit 50 mg Wirkstoff



Zusammensetzung:

- | | |
|------------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff | 50,0 mg |
| 15 (2) Maisstärke getrocknet | 58,0 mg |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 50,0 mg |
| (4) Magnesiumstearat | <u>2,0 mg</u> |
| | 160,0 mg |

20 Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.



- Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.
- 25

Beispiel 10

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

5 **Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	30,0 mg
10 (4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter
15 intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-
Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

20 Beispiel 11

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

25 Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

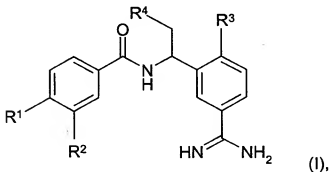
30

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorien

Patentansprüche

5 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

10

R¹ eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder (Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-,
15 C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann, wobei zwei Stickstoffatome mindestens durch zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

20

eine Di-(C₁₋₅-alkyl)amino- oder N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminogruppe, wobei der C₁₋₅-Alkylteil mit Ausnahme der 1-Position jeweils durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

25

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe,

eine 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte
Aminosulfonylgruppe,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

5

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C_{5-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe
durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

10

das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkyl-
carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

15

die im Phenyl- oder Heteroarylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -
alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein
kann,

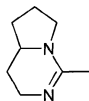
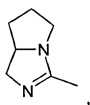
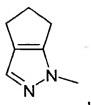
20

eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-,
Hydroxy-, Phenyl- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe mono-
substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

25

wobei der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluor-
methyl-, C_{1-3} -Alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-
amino- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

oder eine Gruppe der Formel



oder



in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R^2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine $C_{2,3}$ -Alkenyl-, $C_{1,3}$ -Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe,

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Aminogruppe und

R^4 eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, $C_{1,4}$ -Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl- $C_{1,3}$ -alkoxy-, $C_{1,3}$ -Alkyloxy-carbonyl- $C_{1,3}$ -alkyloxy-, Aminocarbonyl- $C_{1,3}$ -alkyloxy-, $C_{1,3}$ -Alkylaminocarbonyl- $C_{1,3}$ -alkyloxy-, Di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- $C_{1,3}$ -alkyloxy-, Carboxy-, $C_{1,3}$ -Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist,

eine 1-H-Pyridonyl- oder 1- $(C_{1,3}$ -Alkyl)-pyridonylgruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe, in der eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N($C_{1,3}$ -Alkyl)- Gruppe ersetzt sind und in der eine oder zwei der -NH- oder -N($C_{1,3}$ -Alkyl)- Gruppe benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können mit der Maßgabe, daß eine wie oben definierte Cycloalkylgruppe, in der zwei -NH- oder -N($C_{1,3}$ -Alkyl)- Gruppen durch genau eine -CH₂- Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen sind, bedeuten,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine $C_{1,3}$ -Alkyl-, Carboxy-, $C_{1,3}$ -Alkoxy-carbonyl- oder $C_{1,3}$ -Alkoxy-carbonylaminogruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

10 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

20 wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzylloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-, Benzyl- oder Phenyl-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratom ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

30

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

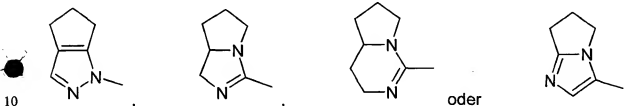
R^2 , R^3 und R^4 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R¹ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe,

5

eine 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-ylcarbonylgruppe oder

eine Gruppe der Formel



in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann, bedeutet,

15 wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenylxygruppe substituiert sein kann,

20 und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

25

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R¹, R² und R³ wie in Anspruch 2 definiert sind und

30

- R^4 eine Phenyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl- oder Isoxazolylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist, bedeutet,

- wobei die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltene Amidinogruppe durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenylxygruppe substituiert sein kann,

- und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratomer ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

20

(1) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl-carbonyl)-3-methyl-benzamid,

25

(2) N-[1-(3-Amidino-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

(3) N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

30

(4) N-[1-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-2-(pyridin-3-yl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyoxy-, C₁₋₈-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

- 5 5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren
10 inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

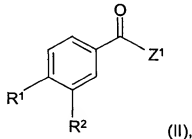
7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer antithrombotischen Wirkung.

- 15 8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

- 20 9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,

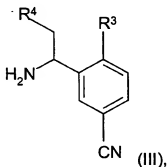
- 25 ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel



- 30 in der R¹ und R² wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und

Z¹ eine Hydroxygruppe oder eine nukleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyloxy-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyloxy- oder 2,6-Dichlorphenyl-carbonyloxygruppe oder ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, oder mit einem Amin der allgemeinen Formel

5



in der R³ und R⁴ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, wobei R³ während der Umsetzung gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützt sein kann, umsetzt und die so erhaltene Cyanoverbindung anschließend in eine Amidinoverbindung übergeführt wird oder

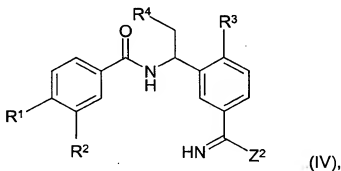
10

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Amidinogruppe gegebenenfalls durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzylloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, Benzyl- oder Phenyl-Gruppe substituiert ist,

15

eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

20



in der

R¹ bis R⁴ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und

Z^2 eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



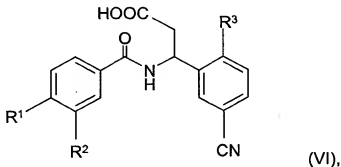
in der

R^5 ein Wasserstoffatom und

R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenyloxygruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^4 eine Tetrazoylgruppe darstellt,

eine aus einer Carbonsäure und einem Amin gemäß Verfahren a) hergestellte Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^1 bis R^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,

zunächst mit einem gegebenenfalls substituierten Alkylcarbonsäurenitril wie beispielsweise 3-Amino-propionsäurenitril und dann mit Natriumazid oder Trialkylzinnazid umgesetzt und anschließend die Schutzgruppe mit einer geeigneten Base abgespalten wird und die so erhaltene Cyanoverbindung anschließend in eine Amidoverbindung übergeführt wird

und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels einem entsprechenden

Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I überführt wird und/oder

5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I überführt wird und/oder

10 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester überführt wird und/oder

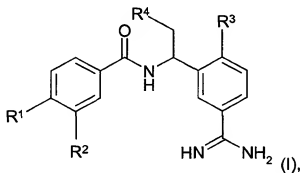
ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

15 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



- in der R¹ bis R⁴ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren
- 10 Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, sowie deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel. Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.